Estratto dalla *Gazzetta Medica di Torino*, n. 41, XLIX, 1898

ISTITUTO SIEROTERAPICO MILANESE

ALTERAZIONI NEL SISTEMA GHIANDOLARE LINFATICO DOVUTE A SIERI ETEROGENEI

Dott. COSTANZO ZENONI.

ALTERAZIONI NEL SISTEMA GHIANDOLARE LINFATICO DOVUTE A SIERI ETEROGENEI (1)

Per gli studi di Rummo, Ludwig, Savor, Albu, Brieger, Ulenhut e d'altri è stabilito che il siero di talune specie animali, già in condizioni normali, può essere velenoso per altre. Lo dimostra già in taluni casi il fatto dell'azione globulicida spiegata da dati sieri (Buchner), come si verifica, ad esempio, pel siero normale di cane, il quale distrugge i globuli sanguigni di uomo, cavallo, pecora, coniglio, cavia. Fa eccezione il siero di cavallo che viene generalmente ben sopportato, e il siero di agnello, che iniettato anche in grandi quantità nei cani, non provoca quasi nessun disturbo. Laonde alcuni, fra cui Ponfick, credettero di poter negare al siero, come tale, ogni azione nociva. In riguardo alle innumerevoli iniezioni di siero che si sono praticate in questi ultimi anni a scopo curativo, ed alla coorte di fenomeni morbosi che si vollero imputare alle iniezioni di siero antidifterico nell'uomo, la questione della patogenicità dei sieri eterogenei non è priva di interesse anche per la clinica. Ho fatto oggetto di studio il modo di comportarsi nella cavia e nel coniglio di vari sieri, fra cui quello di cavallo, di montone, di maiale, di cane, di vacca, di caprone. Elessi per le iniezioni la via sottocutanea anzichè

(1) Lavoro annunciato al IX Congresso della Società italiana di Medicina interna, 3-7 ottobre 1898.

quella endovenosa a fine di eliminare la possibilità di influenze dipendenti da alterazioni del sangue. Seguendo le iniezioni endovenose gli effetti raggiungibili con un dato siero si manifestano già per minori quantità; ma, per altro, l'inferiorità delle iniezioni ipodermiche è dovuta in gran parte al difetto di assorbimento. Va notato pure che per una stessa specie animale il modo di agire di un siero eterogeneo differisce secondo le razze, e, come pare, anche secondo l'età dei soggetti. Inoltre le proprietà tossiche di un siero per un dato animale diminuiscono dopo qualche tempo e scompaiono per l'azione di temperature elevate.

I risultati delle mie osservazioni concordano in parte con le conclusioni contenute nel recente lavoro di Ulenhut. Da esse risulta che il siero di uomo, di pecora, di porco, di vitello e di coniglio possiede tossine capaci di provocare necrosi e di uccidere la cavia per via sottocutanea. Il siero di cavallo soltanto è privo di queste proprietà tossiche e normalmente non dà nessun infiltrato. Esso inoltre, secondo Van der Velde, iniettato nel sangue di coniglio, avrebbe anche azione antileucocidica.

Fra tutti i sieri eterogenei quindi quello di cavallo viene meglio tollerato e come tale trova vasta applicazione in sieroterapia. Nella cavia occorrono dosi di almeno 20 cmc. di siero di cavallo sottocute per dare un leggiero infiltrato, il quale viene rapidamente riassorbito. A tali dosi invece tutti quanti gli altri sieri che io ho sperimentato riescono a provocare la morte della cavia e spesso del coniglio. Per alcuni animali bastano già dosi più piccole di 5-10 cmc.; per dosi inferiori la morte non interviene, oppure tien dietro ad uno stato generale di marasma. Indipendentemente da eventuale inquinamento del siero o da penetrazione di germi per la ferita, si verifica nella cavia, in ogni caso, nel punto d'innesto, edema ed infiltrazione circoscritta, cui può tener dietro la formazione di escara e successivamente il distacco di essa.

La forte reazione locale che si svolge in taluni casi sembra opporsi all'assorbimento rapido del siero e al diffondersi dei suoi principii tossici nell'organismo. Nelle mie ricerche sulla cavia hanno presentato in più alto grado un'azione tossica i sieri di caprone e di montone; nel coniglio quelli di maiale e di pecora. Con 10 cmc. di questi sieri è avvenuta la morte della cavia al 3°-4° giorno, quella del coniglio al 6° giorno. Con dosi minori la morte aveva luogo più tardi.

Il reperto anatomico, in ogni caso, depone per una morte da intossicazione. Nella sede della puntura si trova nella cavia per lo più edema cotennoso, e non di rado infiltrazione emorragica. Talora le capsule surrenali sono arrossate e presentano ecchimosi. La milza ora è succosa,

ora poco ingrossata; mentre appare sottile e pallida quando la morte avviene tardivamente per marasma. Di rado si ha versamento liquido nelle cavità pleuriche e peritoneali. I reni presentano in qualche caso un'evidente degenerazione torbida; il sangue si mantiene a lungo fluido nei vasi. Non ho potuto invece constatare, come affermano Ulenhut e Moxter, alterazioni nel midollo spinale in seguito ad iniezione di sieri eterogenei. Fra tutte le alterazioni riscontrate però mi ha colpito specialmente l'ingrossamento notevole delle ghiandole linfatiche, la cui partecipazione non manca quasi mai nelle cavie che sopravvivono alcuni giorni all'iniezione di siero, ed è rilevante quanto più prolungata è l'intossicazione. La tumefazione interessa le ghiandole inguinali, ascellari, parasternali, mesenteriche; prevale però in prossimità del punto d'innesto. Queste ghiandole hanno una consistenza talora edematosa; di rado mostrano emorragie nella capsula perighiandolare. In generale non è la quantità dello siero introdotto sottocute che agisca per sè sul sistema ghiandolare, ma sibbene la natura di esso, perchè, *coeteris paribus*, la reazione si effettua più spiccata per quei sieri eterogenei ad azione più tossica. Così col siero di caprone ho ottenuto in più casi nella cavia il reperto di una vera panadenite. L'esame istologico dei gangli ingrossati dimostra trattarsi non di un semplice processo infiammatorio, ma di una vera neoplasia del tessuto ghiandolare. Nei primi stadi si rileva una dilatazione dei seni linfatici ed un grande accumulo di globuli bianchi nel lume dei vasi ghiandolari. Tengono dietro lesioni nella sostanza midollare rappresentate da interposizione di elementi leucocitari frammezzo alle trabecole cellulari, i cui elementi appaiono colpiti in vario grado da un processo necrotico. A questo si accompagna un'attiva proliferazione degli elementi dei follicoli linfatici, in cui colpisce la presenza di numerose forme cariocinetiche. Nei centri germinali spiccano inoltre elementi più grandi carichi di corpicciuoli rotondeggianti tinti in rosso dalla saffranina nelle sezioni colorate secondo il metodo Foà; corpicciuoli simili esistono pure liberi frammezzo agli elementi del reticolo linfatico. Con lo stesso metodo si rilevano due sorta di cellule già distinte da Foà, l'una a nucleo erotrofilo, l'altra cianofilo; nonchè mitosi delle due sorta. Si deve dunque concludere che l'azione tossica esercitata dai sieri eterogenei colpisce in particolar modo il sistema ghiandolare linfatico, determinando una vera iperplasia dei gangli non solo superficiali, ma anche profondi. È però da decidere se queste alterazioni si devono ritenere effetto delle tossine del siero oppure di influenze operatesi secondariamente. A tal uopo sono ricorso alla separazione dei componenti albuminoidi dello siero precipitandoli con solfato d'ammonio,

e quindi dializzando per allontanare l'aggiunta del sale. Ho isolato così dal siero di caprone, di pecora e di maiale le rispettive globuline e sierine, e le ho iniettate separatamente sottocute nella cavia. Orbene per questa via ho ottenuto le stesse alterazioni come iniettando il siero tal quale. Oltre alla comparsa di edema, infiltrazione ed escara nel focolaio d'inoculazione, a tumefazione della milza, ad arrossamento delle capsule surrenali, ecc., si è verificata parimenti l'iperplasia dei gangli linfatici. L'influenza della globulina in confronto della sierina si manifesta più attiva, avendo luogo con la prima, in più casi, la morte della cavia, nonchè più spiccate alterazioni ghiandolari.

Fra le glubuline eterogenee si è dimostrata più tossica quella di caprone per la cavia, essendosi ottenuta la morte di questa in 24 ore con una dose di globulina corrispondente a 20 cmc. di siero, e in 5 giorni con una dose pari a 10 cmc. di siero; mentre la rispettiva sierina, equivalente a 20 cmc. di siero, uccideva la cavia in 4 giorni.

Sembra quindi che i corpi albuminosi del siero di una data specie animale riescano velenosi per un'altra; e propriamente sono le globuline eterogenee che dispiegano un'azione patogena simile a quella delle toxoproteosi.

Pur ammettendo che alle proteosi normali del sangue è riferibile l'azione tossica esercitata dai sieri eterogenei, non si può per altro escludere che possa trattarsi piuttosto di derivati di proteidi modificati, come sarebbero le leucomaine del sangue normale (Wurtz).

Anche riguardo al modo di originarsi delle alterazioni ghiandolari da me descritte si possono avanzare due ipotesi: l'una che il tessuto ghiandolare venga direttamente stimolato a maggiore attività; l'altra che esso invece reagisca secondariamente. A questo proposito va notato un altro fatto che accompagna le alterazioni dei gangli linfatici indotte dai sieri eterogenei, l'insorgere cioè di una linfocitosi (linfemia) più o meno intensa. È noto che l'occorrere della linfocitosi nell'uomo può esprimere ora iperplasia dell'apparato ghiandolare linfatico, come nel linfoma maligno (Ehrlich, Karewski, Wassermann), e nell'ingrossamento vicariante delle ghiandole linfatiche dopo la splenectomia (Orlando); ora irritazione locale di dati distretti ghiandolari, come nei catarri gastrointestinali (Weiss), nell'irritazione e tumefazione delle ghiandole tracheobronchiali (Meunier), oppure nella reazione specifica delle ghiandole tubercolari in seguito ad iniezione di tubercolina (Grawitz, Lazarus). La linfemia d'altra parte può esprimere anche un'aumentata circolazione linfatica d'origine meccanica. A questo proposito si ammette che i sieri in generale (anche quello normale di cavallo sull'uomo) hanno un'azione

linfagoga, e come tali le iniezioni di sieri eterogenei a dosi di parecchi cmc. nella cavia potrebbero già influire meccanicamente accelerando la circolazione linfatica. Di qui un aumento di linfociti nel sangue e conseguente iperattività del tessuto linfatico. Sebbene tale ipotesi serva meglio degli stimoli chimici a spiegare l'aumento dei linfociti, pure, in base ai caratteri rilevabili di una vera intossicazione, si presenta più verosimile la prima interpretazione, che cioè siano legate alle toxoproteosi normali del sangue le alterazioni del sistema ghiandolare linfatico indotte dalle iniezioni di sieri eterogenei.

Milano, 1898.

Torino - Tip. Roux Frassati e C°.